

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 2/04, 2/06, 2/12, 2/20, A61M 5/24</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/05366</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Februar 1998 (12.02.98)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/01671</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1997 (01.08.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 32 402.5 2. August 1996 (02.08.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOLBERG, Reiner [DE/DE]; Ludolfingerweg 43c, D-13465 Berlin (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </div> </div>		

(54) Title: **TERMINAL STERILISATION PROCESS FOR FILLED SYRINGES UNDER AN AUXILIARY PRESSURE**

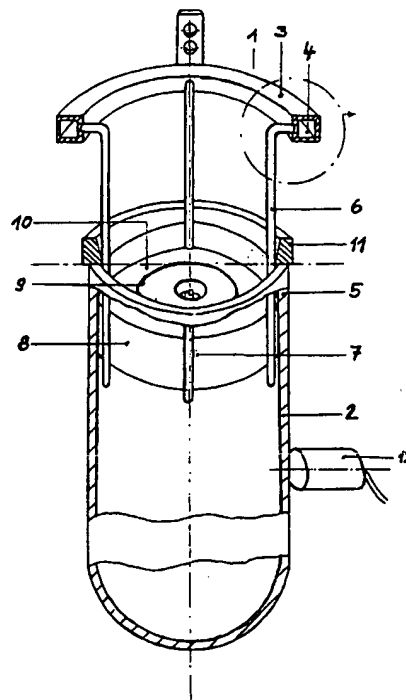
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR TERMINALEN STERILISIERUNG VON BEFÜLLTEN SPRITZEN BEI STÜTZDRUCK**

(57) Abstract

A process is disclosed for manufacturing a previously filled, sterile syringe. The syringe has a syringe body (2) with a proximal (5) and a distal end, a syringe outlet at its distal end, a closure, a stopper (8), a fluid and a gaseous medium. The fluid medium is a contrasting agent. The process has the following steps: a syringe body (2) sealed by a closure at its distal outlet is filled through its proximal end (5). A compression device (1) introduces the stopper (8) into the proximal end (5) of the syringe body (2) and extracts air from the syringe body (2) through needles (6). The piston is lowered into the syringe body (2) and the compression device (1) is removed therefrom. Finally, the syringe is treated by autoclave in a sterilisation chamber.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung besteht aus einem Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze. Die Spritze umfaßt einen Spritzenkörper (2) mit einem proximalen (5) und einem distalen Ende, einen Spritzenauslaßstück am distalen Ende, einen Verschuß, einen Stopfen (8) und ein fluides und ein gasförmiges Medium. Das fluide Medium ist ein Kontrastmittel. Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte: Ein Spritzenkörper (2), der am distalen Spritzenauslaßstück mit einem Verschuß abgedichtet worden ist, wird durch das proximale Ende (5) befüllt. Eine Kompressionsvorrichtung (1) befördert den Stopfen (8) in das proximale Ende (5) des Spritzenkörpers (2). Dabei wird durch die Kompressionsvorrichtung (1) mittels Nadeln (6) Luft aus dem Spritzenkörper (2) abgesaugt. Der Kolben wird in dem Spritzenkörper (2) belassen, die Kompressionsvorrichtung (1) daraus entfernt. Anschließend wird die Spritze in einer Sterilisationskammer autoklaviert.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten Spritzen bei Stützdruck

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Befüllen und Verschließen von
5 Spritzen, die terminal sterilisiert werden. Dabei wird insbesondere auf ein
problemloses Einführen des Kolbens in den Spritzenkörper abgestellt. Diese
Spritzen sind bevorzugt für den Einsatz von injizierbaren Diagnostika,
insbesondere Kontrastmittel, vorgesehen, die zum Beispiel in Blutgefäße,
Organe, Organteile, Höhlungen und andere Gefäße gespritzt werden und dort
10 bildgebende Wirkung entfalten.

In der Publikation EP 0 227 401 wird ein Verfahren zum Herstellen einer
gefüllten, terminal sterilisierten Kunststoffspritze beschrieben. Die Spritze weist
einen Zylinder mit einem distalen Ende mit einem Spritzenauslaßstück auf. Das
15 Spritzenauslaßstück wird durch einen Verschuß abgedichtet. Die Spritze wird
nach dem Befüllen mit einem flexiblen Gummistopfen verschlossen, der in dem
Zylinder gleitfähig ist. Das Verfahren beginnt damit, daß Abfallteilchen oder
andere Verunreinigungen von dem Verschuß und dem Kolben entfernt werden.
Mikrobielle Verunreinigungen auf dem Verschuß und dem Kolben werden
20 zerstört. Der Zylinder wird mit einer Vielzahl von Wasserstrahlen gewaschen,
um Pyrogene und Abfallteilchen zu entfernen. Anschließend wird Siliconöl auf
die Innenwandung der Spritze aufgetragen. Danach wird der Verschuß auf das
Spritzenauslaßstück aufgesteckt. Durch das proximale Ende der Spritze wird
das Kontrastmittel in die Spritze eingefüllt. Die Spritze wird anschließend mit
25 dem Stopfen verschlossen. Diese zusammengesetzte und befüllte Spritze wird
in einem Autoklaven sterilisiert. Dabei wird neben dem üblichen
Autoklavendruck noch ein zusätzlicher Stützdruck in dem Autoklaven erzeugt.
Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der Spritze gleich oder größer
als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze.

30

Aus der Publikation von Venten und Hoppert (E. Venten und J. Hoppert (1978)
Pharm. Ind. Vol. 40, Nr 6, Seiten 665 bis 671) ist ein terminales Sterilisieren von
vorgefüllten Spritzampullen bekannt. Die Spritzampullen, die einen Stopfen am
proximalen Ende aufweisen, werden distal durch den Rollrand befüllt. Der
35 Rollrand wird anschließend durch eine Dichtscheibe abgedichtet, wobei eine
Bördelkappe die Dichtscheibe auf dem Rollrand fixiert (M. Junga (1973) Pharm.
Ind. Vol. 35, Nr. 11 a, Seiten 824 bis 829). Die vorgefüllten Spritzampullen
werden dann in einen Autoklaven überführt, der bezüglich der Temperatur und

des Drucks regelbar ist. Damit die Dichtscheibe sich nicht von der Spritzampulle löst, wird in dem Autoklav ein Stützdruck erzeugt. Der Stützdruck wird durch ein zusätzliches Gas aufgebaut. Dadurch ist es möglich, den Druck auf der Innenseite der Dichtscheibe annähernd gleich dem Druck auf der Außenseite der Dichtscheibe zu halten. Hierdurch wird auch eine Bewegung des bereits eingesetzten Kolbens vermieden. Infolge der guten Regelung ist es selbst möglich, Zweikammerspritzampullen, die mit zwei Lösungen gefüllt sind, terminal zu sterilisieren, ohne daß eine unzulässige Stopfenbewegung oder Dichtscheibenundichtigkeit auftritt.

10

In der EP 0 553 926 wird ein terminales Sterilisationsverfahren für vorgefüllte Spritzen beschrieben, bei dem kein Autoklav verwendet wird, sondern lediglich eine druckfeste Sterilisationskammer zum Einsatz gelangt. In diese Sterilisationskammer wird die distal oder proximal befüllte Spritze eingebracht.

15 Die Kammer wird mittels Heizgas erwärmt. Zugleich sorgt dieses Heizgas auch für einen Druck, der den Druckanstieg in der Spritze kompensieren soll. Um ein Verdampfen von Flüssigkeit, die durch Kunststoff dringen kann, zu vermeiden, wird gegebenenfalls neben dem Heizgas auch Wasserdampf eingebracht. Es wird in dem Schutzrecht dargestellt, daß dieselbe Sicherheit bezüglich der Sterilisation auftritt, wie sie bei einem Autoklaven erzielt werden kann.

Die WO 95/12482 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorgefüllten Kunststoffspritzen, die mit einem Kontrastmittel gefüllt sind. Die Spritzen bestehen aus einem Zylinder, einem Spritzenauslaßstück am distalen Ende, welches für einen Kanülenansatz vorbereitet ist. Weiterhin umfaßt die Spritze einen Stopfen, der in dem Zylinder gleiten kann. Er dichtet das proximale Ende der Spritze ab. Die Spritze ist nach einem Verfahren hergestellt worden, daß zu pyrogenfreien Objekten führt. Weiterhin liegen auch keine Partikel mehr vor. Die Spritze wird durch das proximale Ende befüllt, dabei ist das Spritzenauslaßstück mit einem Verschuß abgedichtet. Die befüllte Spritze wird dann mit dem Stopfen verschlossen. Der Partikelstatus der Räumlichkeiten entspricht den Bedingungen der Klasse 100. Nachdem die Spritzenteile aus der Gußform kommen, werden sie mit Gas abgeblasen, um Partikel zu entfernen. Die Spritze wird anschließend gewaschen. Die Spritze wird danach sterilisiert, so daß die Spritze wahlweise weiterverarbeitet, gelagert oder transportiert werden kann.

Der Stopfen, der zuvor beschriebenen Spritzen, besteht üblicherweise aus einem elastischen Gummimaterial. Dieser Stopfen wird in das Innere des bereits vorgefüllten Spritzenkörpers geschoben. Dafür ist es notwendig, daß

eine eigens dafür hergestellte Kompressionsvorrichtung den Stopfen in Hinblick auf die Zylinderwandung zusammenpreßt. Bei elastischem Gummimaterial stellt dieses kein Problem dar. Neben diesem sehr flexiblen Gummimaterial sind auch Stopfen geeignet, welche ein Elastizitätsmodul besitzt, welches deutlich größer als das Elastizitätsmodul von Gummi ist.

Es stellt sich die Aufgabe, eine Spritze anzubieten, welche mit einem Medium vorgefüllt ist und nach dem Befüllen verschlossen wird, wobei sich das Medium dauerhaft ohne Qualitätseinbuße in der Spritze befindet. Dabei soll insbesondere die Restluftmenge in der Spritze so gering sein, daß eine Behinderung während des Sterilisierens und des Applizierens nicht auftritt. Dabei soll der Stopfen ein höheres Elastizitätsmodul als herkömmliche Gummistopfen aufweisen.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung,

dabei umfaßt die Spritze

einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proximalen, einem verschließbaren distalen Ende, mit einer Innenwandung und einer Außenwandung,

ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,

ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,

einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,

dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,

und

ein fluides und ein gasförmiges Medium,

wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist,

wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,

- Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,

- Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,

- Auftragen eines Gleitmittels,

- Abdichten des distalen Endes durch den Verschuß des Spritzenauslaßstückes
- Befüllen der Spritze durch das proximale Ende und Einsetzen des Stopfens durch das proximale Ende,
- 5 - Entlüften der Spritze durch mindestens partielles Komprimieren des Stopfens,
 - wobei der Kontaktbereich des Stopfens, welcher die Innenwandung des Spritzenkörpers kontaktiert, mittels einer Kompressionsvorrichtung eingedrückt wird,
 - 10 dabei umfaßt die innen mindestens einen Kanal führende Kompressionsvorrichtung mindestens eine Nadel, eine Lanze, einen Stab, einen Zylinderwandteil oder einen Prismenwandteil, und
 - 15 - thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

Vorteilhaft ist das erfindungsgemäße Verfahren für alle Stopfenformen und Stopfenmaterialien. Durch diese Vorgehensweise wird die Restluft in der gefüllten Spritze minimal gehalten. Dieses hat erhebliche Vorteile sowohl bei einer terminalen Sterilisierung als auch bei der späteren Applikation. Luftreste sind stets hinderlich, wenn ein Spritzeninhalt einem Patienten injiziert werden soll. Restluft in einer Spritze bei termischem Sterilisieren führt immer zu einem erhöhten Druck, wobei die Summe aus dem Partialdruck besteht, der auf den Wasserdampf zurückzuführen ist, und einem Gaspartialdruck, der durch das in der Spritze befindliche Restvolumen des Gases bewirkt wird.

Stopfen für Spritzen können aus sehr unterschiedlichen Materialien sein. Bei kleinem Volumina sind die zuvor genannten gummielastischen Stopfen bevorzugt. Werden jedoch größere Drücke auf den Stopfen während des Applizierens angewendet, kann es zu unerwünschten Deformationen des gummielastischen Stopfens kommen. Daher sind Stopfen aus einem weniger elastischen Material bevorzugt. Mehr bevorzugt sind Stopfen, welche einem relativ unelastischen, plattenförmigen Kern, aus einem Kunststoffmaterial mit einem Überzug aus gummielastischen Material, besitzen. Solche Stopfen können zweistückig ausgelegt sein. Der feste Kern besteht aus einer Zylinderscheibe, welche in einem innen ausgehöhlten gummielastischen Stopfen sitzt. Der gummielastische Teil besitzt eine relativ dünne Wandstärke, welche einen dichten Sitz des Stopfens gegenüber der Spritzeninnenwandung garantiert. Nachteilig ist jedoch, daß wie sonst üblicherweise verwendeten

Kompressionsvorrichtungen für Gummistopfen nicht mehr eingesetzt werden können. Entweder reichen die aufgewendeten Kompressionsdrücke nicht mehr aus, oder es kommt zu nicht mehr reversiblen Deformierungen des Stopfens.

- 5 Der Begriff Spritze umfaßt die Begriffe Kartusche (großvolumige Spritze mit mindestens 100 ml Volumen), Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzampullen, spritzfertige Ampulle, Zylinderampulle und Sofortspritze.
- 10 Glasspritzen und Kunststoffspritzen sind in der Publikation von M. Junga ausführlich beschrieben. Eine Mischung aus Glas und Kunststoff wird in WO 96/00098 (Anmeldetag 23.6.1995) dargestellt.

Kunststoffe werden ausführlich in Römpf-Chemie-Lexikon, Herausgeber Jürgen
- 15 Falbe und Manfred Regitz, 9. Auflage, Stuttgart, 1990 auf den Seiten 2398 ff dargestellt. Bevorzugt sind COC, TPX, PP und Polymethylpenten (COC = Cycloolefincopolymer). Diese Kunststoffe sind besonders für den Einsatz bei vorgefüllten, terminal sterilisierten Spritzen geeignet, weil deren hoher Schmelzpunkt von mindestens 130°C eine Dampfsterilisation gemäß dem
- 20 Standardverfahren bei 121°C zulassen. Darüber hinaus sind die optischen Eigenschaften für eine arzneibuchgemäße, visuelle Inspektion ausreichend.

Prismenwandteile oder Zylinderwandteile sind im wesentlichen flächige Gebilde, die wie Lanze und Stab den Stopfen zusammendrücken und leiten können.
- 25 Sie können gegebenenfalls eine unregelmäßige äußere Form besitzen. wichtig ist die Funktion, den Gummistopfen zu komprimieren und dabei wenigstens teilweise zu dem Gummistopfen im wesentlichen komplementär ausgebildet zu sein, um einen möglichst gleichmäßigen Druck auf den Stopfen auszuüben.
- 30 Die Begriffe proximal und distal definieren sich aus der Sicht des behandelnden Arztes. Am distalen Ende befindet sich das Spritzenauslaßstück, an dem zum Beispiel die Kanüle oder ein Schlauch, der zu einer Kanüle führt, angeschlossen ist. Am proximalen Ende befindet sich der Stopfen, der das Medium durch das distale Ende bei der Applikation drückt. Die Bewegung des Stopfens kann
- 35 manuell oder auch mechanisch erfolgen. Der Ausdruck Stopfen umfaßt auch Kolben. Für die manuelle Betätigung der Spritze ist es für das Bedienungspersonal hilfreich, wenn die Spritze am proximalen Ende Fingerhalterungen trägt. Dabei weisen die Fingerhalterungen üblicherweise mindestens eine Fläche als Widerlager für den Zeige- und Mittelfinger auf,

wobei die Fläche der Fingerhalterung im wesentlichen senkrecht zu der Achse des Spritzenzylinders steht. Bei mechanischen Pumpenvorrichtungen sind verschiedene Modelle bekannt. Eine Spritze trägt dann bevorzugt eine oder mehrere Gerätehalterungen am vorzugsweise proximalen Ende. Besonders gut ist eine solche mechanische Pumpe in der Puplikation EP 0 584 531 (Anmeldetag 21.7.1993) beschrieben. Auch Mischformen aus Fingerhalterung und Gerätehalterung sind möglich.

Die Spritzen sind üblicherweise drehsymmetrisch, lediglich die Fingerhalterung und Gerätehalterung und bisweilen auch das Spritzenauslaßstück weichen von der Symmetrie ab. So kann das Spritzenauslaßstück exzentrisch angeordnet sein. Besonders bevorzugt ist der Luer - Lock, da er ausschließlich bei der Applikation von Kontrastmitteln dann zum Tragen kommt, wenn mechanische Pumpenvorrichtungen eingesetzt werden. Auch bei der manuellen Applikation vermeidet der Luer - Lock und der damit verbundene Schlauch, daß nicht beabsichtigte Bewegungen des Arztes auf die Kanuüle direkt übertragen werden. Weiterhin sind der einfache Luer-Ansatz und auch der Record-Ansatz bekannt. Die proximalen und die distalen Enden der Spritzen müssen verschließbar sein. Das distale Ende wird durch einen Verschuß abgedichtet, der auf das Spritzenauslaßstück aufsetzbar ist. Das Spritzenauslaßstück umfaßt in diesem Schutzrecht die Decke des Spritzenzylinders. Weiterhin umfaßt das Spritzenauslaßstück eine Röhre, die zu der Nadel oder dem Schlauch führt, ein Endstück, welches mit der Nadel oder dem Schlauch in Kontakt steht und einem Zylinder mit Gewinde auf der Innenseite, wobei der Zylinder das Endstück umgibt und ein Gewinde für ein zum Beispiel Luer - Lock trägt. Dabei kann das Spritzenauslaßstück einstöckig oder mehrstöckig sein. Die Decke kann gewölbt eben oder pyramidenförmig sein. Auch Mischformen sind denkbar. Der Stopfen verschließt das proximale Ende der Spritze. Er muß in dem Zylinder gleitfähig sein und muß das Medium sicher von der Umgebung fernhalten. Er soll möglichst wenig für Gase und Flüssigkeiten permeabel sein. Auch Temperaturschwankungen müssen ohne Funktionsstörung aufzufangen sein. Üblicherweise ist der Stopfen bei dem mechanischen Entleeren der Spritze nicht mit einem eigenen Stempel versehen. Vielmehr greift ein Stempel, der Teil der Pumpenvorrichtung ist, in einen Verschuß im Inneren des Stopfens ein, so daß eine Bewegung des Stopfens problemlos möglich ist (Vergleiche Publikation EP 0 584 531). Der Stopfen kann gerade bei der mechanischen Applikation aus einem Material sein, welches weniger elastisch ist als das sonst übliche Gummimaterial. Derartige Stopfen sind notwendig, da der Druck, welcher durch die Pumpenvorrichtungen hervorgerufen wird, zu einer

Deformation des sonst üblichen Gummimaterials führt. Das sonst übliche Gummimaterial weicht den auftretenden Belastungen aus, es kommt zu nicht gewünschten Undichtigkeiten zwischen Gummistopfen und Spritzeninnenwandung. Derartige Fehler können die gesamte Applikationsform hochgradig gefährden. Das Volumen und ebenfalls der auftretende Druck sind nicht mehr klar definiert. Besonders bevorzugt ist dieses Verfahren bei Stopfen, welche nicht mehr einstückig ausgebildet sind. Solche Stopfen besitzen eine Zylinderscheibe aus einem relativ wenig elastischen Material und einem darübergestülpten Dichtungsteil, welches aus zum Beispiel einem gummielastischen Material entsteht. Bei der Verwendung dieses zweiteiligen Stopfens oder eines Stopfens mit ähnlicher wenig elastischer Funktion ergibt sich die Schwierigkeit, mit herkömmlichen Kompressionsvorrichtungen den Gummistopfen zusammenzudrücken. Dadurch verbleibt ein nicht gewünschtes Restvolumen an Luft in der Spritze. Diese Luft kann nicht mehr ohne Weiteres bei dem Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper entweichen.

Bevorzugt ist ein Herstellungsverfahren, bei dem das Befüllen der Spritze und Einsetzen des Stopfens zeitlich so geartet ist, daß der Stopfen nach dem Befüllen eingesetzt wird.

Ein anderes bevorzugtes Herstellungsverfahren besteht darin, daß das Befüllen der Spritze und Einsetzen des Stopfens zeitlich so geartet ist, daß der Stopfen vor dem Befüllen eingesetzt wird, wobei

die Spritze durch die Kompressionsvorrichtung befüllt wird,
dabei umfasst die Kompressionsvorrichtung mindestens einen Kanal für die Befüllung und einen Kanal für die Entlüftung.

Ebenfalls ist ein Herstellungsverfahren möglich, bei dem eine Teilbefüllung so erfolgt, daß der Stopfen nach dem Befüllen eingesetzt wird und eine Restbefüllung so vorgenommen wird, daß der Stopfen vor dem Restbefüllen eingesetzt wird, wobei die Spritze durch die Kompressionsvorrichtung bei dem Restbefüllen befüllt wird, dabei umfaßt die Kompressionsvorrichtung mindestens einen Kanal für die Befüllung und einen Kanal für die Entlüftung.

Bevorzugt ist ebenfalls ein Herstellungsverfahren, bei dem die Kompressionsvorrichtung aus mindestens einer Nadel zum Befüllen und einer Nadel zum Entlüften besteht. Mehr bevorzugt ist eine Kompressionsvorrichtung, die je zwei Nadeln zum Befüllen und zum Entlüften aufweist.

- Mehr bevorzugt ist ein Herstellungsverfahren, wobei die Nadeln an einer Halterung angeordnet sind und die Nadelansatzstellen im wesentlichen auf einer Kreislinie liegen, die sich oberhalb des Kontaktbereichs des Stopfens befindet. Bevorzugter ist eine kreisförmig oder Teilkreisförmig ausgebildete
- 5 Halterung. Besonders bevorzugt ist ein Herstellungsverfahren, bei dem die Halterung mindestens eine Versorgungsleitung umfaßt. Daneben ist es auch möglich, mit mindestens zwei Versorgungsleitungen zu arbeiten, wobei eine Versorgungsleitung zum Befüllen und die andere zum Entüften dient.
- 10 Weiterhin bevorzugt ist ein Herstellungsverfahren bei dem zwischen Spritze und Halterung ein Führungsring angeordnet ist, dessen Ebene parallel zur Ebene der Halterung verläuft. Ein solcher Führungsring erleichtert es, die Nadeln sicher in den Spritzenkörper einzuführen. Ein Verkanten oder Blockieren wird dadurch praktisch ausgeschlossen. Mehr bevorzugt ist ein Herstellungsverfahren, bei dem
- 15 die Nadeln um einen Winkel von 0,5 bis 2°, mehr bevorzugt von einem 1° von der Achse des Spritzenkörpers abweicht, wobei der dem distalen Ende der Spritze am nächsten liegende Teil der Nadel nach innen weist.
- Um ein sicheres Befüllen zu erzielen, ist es sinnvoll, den Befüllungsstand eines
- 20 Spritzenkörpers zu ermitteln. Hierfür ist ein erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren vorteilhaft, bei dem der Befüllungsgrad durch einen Sensor ermittelt wird. Bevorzugt ist ein kapazitiver Sensor. Der Einsatz solcher Sensoren bei Befüllungen hat sich besonders bewährt, da hierbei vorteilhaft ist, daß ein berührungsloses und reproduzierbares Füllstandmessen
- 25 möglich ist, ohne daß dabei die Spritze oder deren Inhalt beeinflusst wird.
- Bevorzugt ist ein Herstellungsverfahren, wobei die Sterilisationskammer ein Autoklav oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und / oder Mikrowelle ist. Derartige Sterilisationskammern sind ausführlich in dem zitierten Stand der
- 30 Technik beschrieben. Der zusätzliche Stützdruck, der in der Sterilisationskammer aufgebaut werden kann, ist von besonderem Interesse. Am meisten bevorzugt ist dabei ein Herstellungsverfahren, wobei ein Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer aufgebaut wird, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf
- 35 die Innenoberfläche der Spritze ist.
- Das Medium in der befüllten Spritze ist eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas. Das Medium kann eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion sein. Diese Erscheinungsformen

sind in W. Schröter et al. , (1987) Chemie; Fakten und Gesetze, 14. Auflage, Leipzig auf den Seiten 23 ff beschrieben. Bevorzugt ist ein fluides Medium, welches ein Kontrastmittel ist . Sterile und reine Produktionsprozesse sind in DAB 1996 oder Ph. EUR beschrieben.

5

Gleitmittel dienen dazu, daß der Stopfen ohne größeren Kraftaufwand innerhalb des Zylinders bewegt werden kann. Bevorzugt ist Siliconöl, welches folgende Eigenschaft aufweist: Viskosität von mindestens 1000 cSt; Qualität: Medical grade.

10

Damit der Stopfen beim Sterilisieren nicht innerhalb des Zylinders wandert, kann es vorteilhaft sein, wenn der Stopfen während des Sterilisierens fixiert ist. Dadurch kann eine Druckdifferenz zwischen dem Volumen in der Spritze und dem Volumen um die Spritze herum aufgebaut werden. Ausführlich wird ein solches Fixieren des Stopfens in der französischen Patentschrift mit der Publikationsnummer 2,258,866 beschrieben, welche am 30.1.1974 eingereicht worden ist .

15

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsform ist beispielhaft in den Zeichnungen abgebildet.

- Figur 1 zeigt einen perspektivischen Schnitt durch einen Spritzenkörper in dem sich ein durch eine Kompressionsvorrichtung eingeführter Stopfen befindet.
- Figur 2 zeigt eine Detailansicht des Austritts einer Nadel aus der Halterung.

In der Figur 1 wird eine Kompressionsvorrichtung 1 gezeigt, welche in einen Spritzenkörper 2 einer Spritze ragt. Die Kompressionsvorrichtung 1 umfaßt eine Halterung 3, welche ringförmig angeordnet ist und welche eine Versorgungsleitung 4 umfaßt. Die Halterung 3 hat einen rechteckigen Querschnitt. Das Zentrum des Kreisrings der Halterung 3 fällt mit der Achse des Spritzenkörpers zusammen. Die Halterung 3 ist außerhalb des proximalen Endes 5 des Spritzenkörpers 2 angeordnet. Von der Halterung 3 erstrecken sich L-förmig ausgebildete Nadeln 6 in Richtung des Spritzenkörpers 2, wobei der lange Schenkel der Nadeln 6 parallel zu der Achse des Spritzenkörpers verläuft. Die Nadeln 6 berühren mit dem langen Schenkel die Innenwandung 7 des Spritzenkörpers 2. Ebenfalls berühren die langen Schenkel der Nadeln 6 den Stopfen 8, welcher zweistückig ausgebildet ist. Der Stopfen 8 besitzt einen festen Kern 9, welcher wenig elastisch ist. Der Kern 9 weist im wesentlichen die Form einer Scheibe auf, die im Zentrum ein Loch besitzt, in dem ein in der Zeichnung nicht abgebildeter Stempel befestigbar ist. Der Kern 9 des Stopfens 8 ist von einem Stopfenmantel 10 umgeben, welcher den Kern 9 fast vollständig umfaßt. Lediglich in den nach proximal weisenden Teil des Kolbens 8 umfaßt der Mantel 10 nicht den Kern 9. Der Mantel 10 ist aus einem gummielastischen Material hergestellt. Er sorgt für die Abdichtung gegenüber der Innenwandung 7 des Spritzenkörpers 2. Der Stopfen 8 ist an seinem distalen Ende pyramidenförmig ausgebildet. Er weist eine Form auf, welche komplementär zu dem Spritzenauslaßstück am distalen Ende ist.

Unterhalb der Halterung 3 ist ein Führungsring 11 angeordnet, welcher die langen Schenkel der Nadeln 6 außen berührt. Der Führungsring 11 liegt dem proximalen Ende 5 des Spritzenkörpers 2 an. Der Führungsring hat einen konisch aufgebauten Querschnitt, wobei er im distalen Bereich einen breiteren Querschnitt besitzt als im proximalen Bereich.

Bei dem Befüllen einer Spritze wird zuerst der Führungsring 11 auf das proximale Ende des Spritzenkörpers aufgesetzt. Anschließend fährt die Halterung 3, an der sich die Nadeln 6 befinden von außerhalb der Spritze in

Richtung des Spritzenkörpers . Dabei haben die Nadeln 6 bereits den Stopfen 8 ergriffen und den gummielastischen Mantel 10 ein wenig nach innen gedrückt. Die Halterung 3 führt nun den Stopfen einschließlich der Nadeln 6 durch den Führungsring 11 in den Spritzenkörper 2 ein. Dabei wird zugleich durch die

5 Kanäle in den Nadeln Luft aus dem Spritzenkörper entfernt. Wahlweise kann dabei zuvor schon die Spritze mit dem flüssigen Medium gefüllt sein oder erst nach dem Einführen des Stopfens befüllt werden. Wesentlich bei dem

10 Procedere ist, den Stopfen 8 in den Spritzenkörper 2 einzuführen, so daß Restluft zwischen Stopfen 8 und der Flüssigkeit aus dem Spritzenkörper 2 entfernt wird.

Die Figur 2 zeigt im Detail die Halterung 3, aus der eine Nadel austritt. Hierbei wird besonders deutlich, daß der lange Schenkel der Nadel 6 einen Winkel von 1° gegenüber der Achse des Spritzenkörpers aufweist. Die Versorgungs-

15 leitung 4 kann auch wegfallen. Es müßten dann die Nadeln 6 durch die Halterung 3 nach außen geführt werden. Dort würden die Nadeln einzeln an die Versorgungs-Entsorgungsleitung angeschlossen werden.

In der Figur 1 ist ebenfalls ein Sensor 12 abgebildet, welcher die Füllhöhe beim

20 Befüllen registrieren kann. Dieser Sensor 12 ist als kapazitiver Sensor aufgebaut.

Bezugszeichenliste:

- | | | |
|----|----|-------------------------|
| | 1 | Kompressionsvorrichtung |
| | 2 | Spritzenkörper |
| 5 | 3 | Halterung |
| | 4 | Versorgungsleitung |
| | 5 | proximale Ende |
| | 6 | Nadel |
| | 7 | Innenwandung |
| 10 | 8 | Stopfen |
| | 9 | Kern |
| | 10 | Mantel |
| | 11 | Führungsring |
| | 12 | Sensor |

Patentansprüche

1. Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder
5 Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glas-
spritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze
mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung,
dabei umfaßt die Spritze
einen zylinderförmigen Spritzenkörper (2) mit einem verschließbaren
10 proximalen, einem verschließbaren distalen Ende, mit einer
Innenwandung (7) und einer Außenwandung,
ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,
ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,
einen Stopfen (8), der in dem Spritzenkörper (2) gleitfähig ist,
15 dabei ist der Stopfen (8) durch einen Stempel bewegbar,
und
ein fluides und ein gasförmiges Medium,
wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine
Suspension oder eine Emulsion ist,
20 wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
- Bereitstellen von dem Spritzenkörper (2), der von Keimen,
Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
25 - Bereitstellen von dem Stopfen (8), der von Keimen, Pyrogenen
und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Auftragen eines Gleitmittels,
- Abdichten des distalen Endes durch den Verschuß des
Spritzenauslaßstückes
30 - Befüllen der Spritze durch das proximale Ende (5) und Einsetzen
des Stopfens (8) durch das proximale Ende (5),
- Entlüften der Spritze durch mindestens partielles Komprimieren
des Stopfens (8),
wobei der Kontaktbereich des Stopfens (8), welcher die
35 Innenwandung des Spritzenkörpers (2) kontaktiert, mittels
einer Kompressionsvorrichtung (1) eingedrückt wird,
dabei umfaßt die innen mindestens einen Kanal
führende Kompressionsvorrichtung (1) mindestens

eine Nadel (6), eine Lanze, einen Stab, einen Zylinderwandteil oder einen Prismenwandteil, und

- thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer.

5

2. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, wobei das Befüllen der Spritze und Einsetzen des Stopfens (8) zeitlich so geartet ist, daß der Stopfen (8) nach dem Befüllen eingesetzt wird.

10

3. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, wobei das Befüllen der Spritze und Einsetzen des Stopfens (8) zeitlich so geartet ist, daß der Stopfen (8) vor dem Befüllen eingesetzt wird,

wobei die Spritze durch die Kompressionsvorrichtung (1) befüllt wird, dabei umfaßt die Kompressionsvorrichtung (1) mindestens einen Kanal für die Befüllung und einen Kanal für die Entlüftung.

15

4. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, wobei eine Teilbefüllung nach Anspruch 2 erfolgt und eine Restbefüllung nach Anspruch 3.

20

5. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche 1, 3 und 4, wobei die Kompressionsvorrichtung (1) aus mindestens einer Nadel (6) zum Befüllen und einer Nadel (6) zum Entlüften besteht.

25

6. Herstellungsverfahren nach Anspruch 5, wobei die Nadeln (6) an einer Halterung (3) angeordnet sind und die Nadelansatzstellen im wesentlichen auf einer Kreislinie liegen, die sich oberhalb des Kontaktbereichs des Stopfens (8) befindet.

30

7. Herstellungsverfahren nach Anspruch 6, wobei die Halterung (3) mindestens eine Versorgungsleitung umfaßt.

35

8. Herstellungsverfahren nach Anspruch 6 oder 7, wobei zwischen Spritze und Halterung (3) ein Führungsring angeordnet ist, dessen Ebene parallel zur Ebene der Halterung (3) verläuft.

9. Herstellungsverfahren nach Anspruch 6 bis 8, wobei die Nadeln (6) um einen Winkel von $0,5^\circ$ bis 2° von der Achse des Spritzenkörpers (2) abweicht, wobei der dem distalen Ende der Spritze am nächsten liegende Teil der Nadeln (6) nach innen weist.

10. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Befüllungsgrad durch einen Sensor (13) ermittelt wird.
- 5 11. Herstellungsverfahren nach Anspruch 10, wobei der Sensor (13) ein kapazitiver Sensor (13) ist.
12. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Sterilisationskammer ein Autoklav oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und /
10 oder Mikrowelle ist.
13. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei ein Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer aufgebaut wird, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der
15 Druck auf die Innenoberfläche der Spritze ist.
14. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritzen umfassen: Kartuschen, Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzampullen, Einwegspritzampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen,
20 Spritzampullen, spritzfertige Ampullen, Zylinderampullen oder Sofortspritzen.
15. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Kunststoff der Polyolefine aus der Gruppe COC, TPX, Polymethylpenten und PP ist.
25
16. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritze einen Luer - Lock am distalen Ende aufweist.
17. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das
30 Medium in der befüllten Spritze eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas ist.
18. Herstellungsverfahren nach Anspruch 17, wobei das Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist.
35
19. Herstellungsverfahren nach Anspruch 18, wobei das Medium ein Kontrastmittel ist.

20. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stopfen (8) während des Sterilisierens fixiert ist.

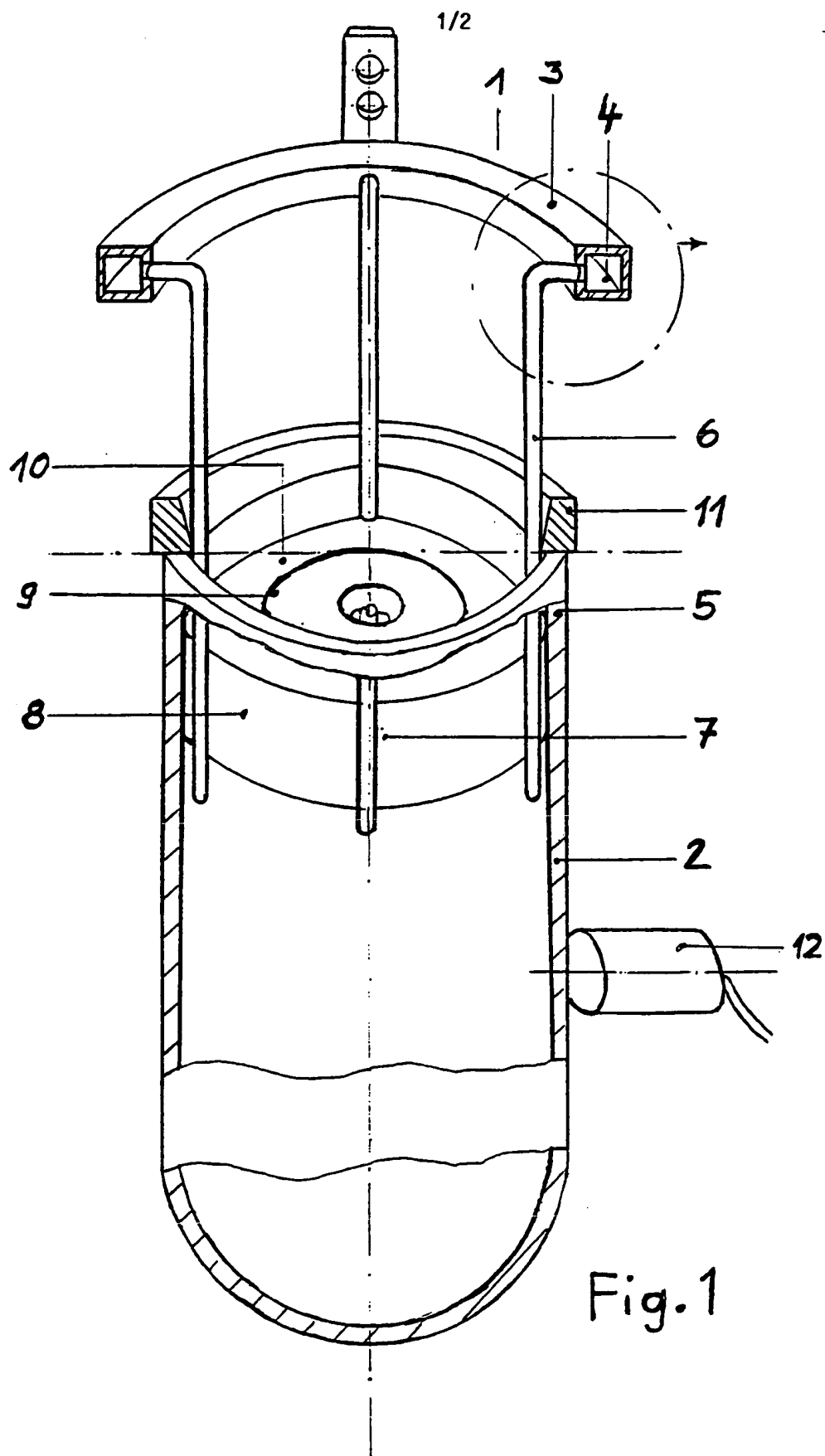


Fig. 1

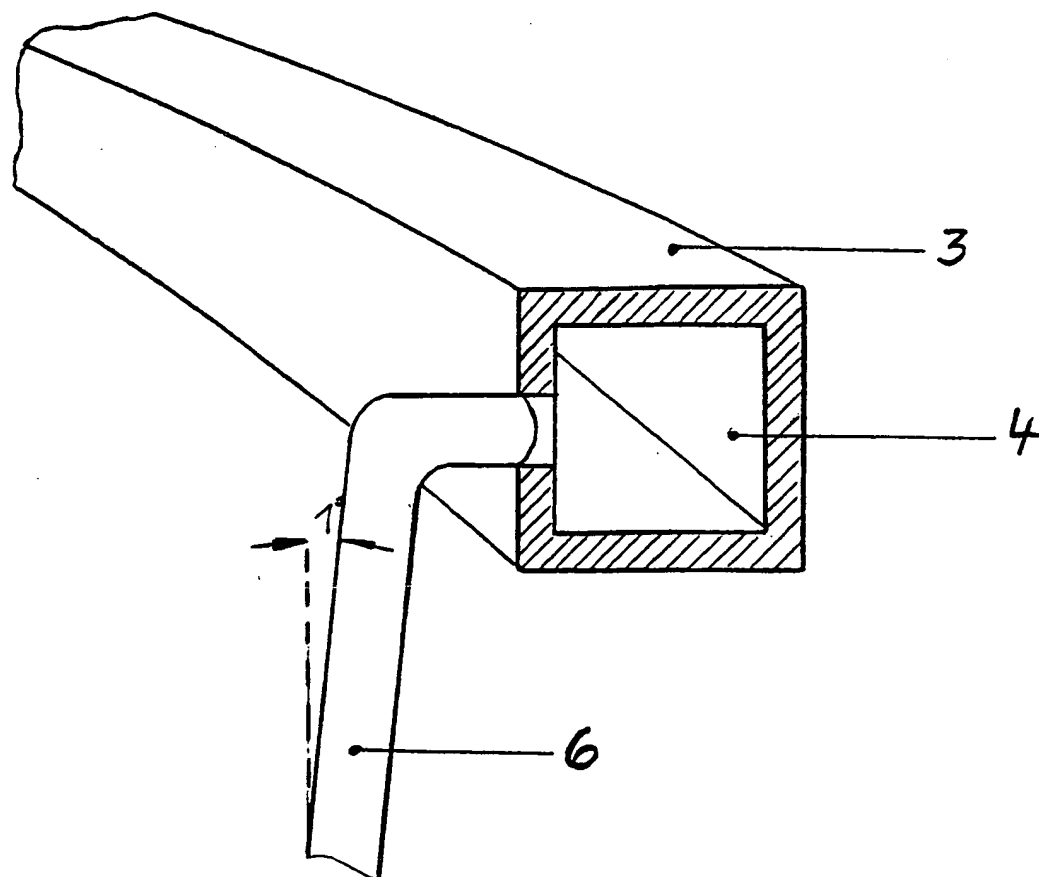


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 97/01671		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61L2/04 A61L2/06 A61L2/12 A61L2/20 A61M5/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61J A61L A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 13328 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 23 June 1994 see abstract see page 4, line 25 - page 5, line 8 see page 4, line 5 - line 9 see page 4, line 15 - line 24 see claims 1-13 see figure 1 ---	1, 2, 12, 14-20
A	WO 95 00180 A (FARCO PHARMA GMBH ; WOLF ERICH (DE)) 5 January 1995 see page 3, line 32 - page 4, line 13 see page 6, line 28 - line 32 see page 7, line 20 - page 8, line 2 see claims 1-3,7 --- -/--	1, 2, 12-18, 20
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div> </div>		
Special categories of cited documents: <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">12 December 1997</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">19/12/1997</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Heck, G</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 97/01671

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 628 969 A (JURGENS JR RAYMOND W ET AL) 16 December 1986 see column 1, line 38 - line 64 see column 2, line 24 - line 39 see claims 1-3 ---	1,12, 14-20
A	US 5 207 983 A (LIEBERT RICHARD T ET AL) 4 May 1993 see column 2, line 8 - line 28 see claims 1-4,6,8 ---	1,12-14, 16-20
A	US 1 424 187 A (SEELMAN JOHN J.) 1 August 1922 see figures 1,2 see column 1, line 46 - column 2, line 94 -----	1,3,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/01671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9413328 A	23-06-94	AU 5898794 A EP 0673261 A JP 8504350 T MX 9307952 A	04-07-94 27-09-95 14-05-96 31-08-94
WO 9500180 A	05-01-95	EP 0703793 A	03-04-96
US 4628969 A	16-12-86	AU 583967 B AU 6656286 A CA 1289737 A DE 3682260 A EP 0227401 A JP 6034827 B JP 62194866 A JP 9135900 A JP 8224303 A JP 8224302 A US 4718463 A	11-05-89 25-06-87 01-10-91 05-12-91 01-07-87 11-05-94 27-08-87 27-05-97 03-09-96 03-09-96 12-01-88
US 5207983 A	04-05-93	AT 145339 T AU 650186 B AU 3022392 A BR 9300277 A CA 2088331 A CZ 278610 B DE 69306006 D DE 69306006 T EP 0553926 A ES 2094456 T HK 67797 A HU 65109 A, B IL 104543 A JP 6181968 A MX 9300441 A NO 300956 B NZ 245779 A RU 2070056 C SK 4993 A	15-12-96 09-06-94 05-08-93 03-08-93 30-07-93 16-03-94 02-01-97 22-05-97 04-08-93 16-01-97 30-05-97 28-04-94 10-01-97 05-07-94 01-07-93 25-08-97 26-10-95 10-12-96 09-09-93
US 1424187 A	01-08-22	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/01671

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61L2/04 A61L2/06 A61L2/12 A61L2/20 A61M5/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61J A61L A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ¹	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 13328 A (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 23. Juni 1994 siehe Zusammenfassung siehe Seite 4, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 8 siehe Seite 4, Zeile 5 - Zeile 9 siehe Seite 4, Zeile 15 - Zeile 24 siehe Ansprüche 1-13 siehe Abbildung 1 ---	1,2,12, 14-20
A	WO 95 00180 A (FARCO PHARMA GMBH ; WOLF ERICH (DE)) 5. Januar 1995 siehe Seite 3, Zeile 32 - Seite 4, Zeile 13 siehe Seite 6, Zeile 28 - Zeile 32 siehe Seite 7, Zeile 20 - Seite 8, Zeile 2 siehe Ansprüche 1-3,7 --- -/-	1,2, 12-18,20

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/1997

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/01671 -

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 628 969 A (JURGENS JR RAYMOND W ET AL) 16.Dezember 1986 siehe Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 64 siehe Spalte 2, Zeile 24 - Zeile 39 siehe Ansprüche 1-3 ----	1,12, 14-20
A	US 5 207 983 A (LIEBERT RICHARD T ET AL) 4.Mai 1993 siehe Spalte 2, Zeile 8 - Zeile 28 siehe Ansprüche 1-4,6,8 ----	1,12-14, 16-20
A	US 1 424 187 A (SEELMAN JOHN J.) 1.August 1922 siehe Abbildungen 1,2 siehe Spalte 1, Zeile 46 - Spalte 2, Zeile 94 -----	1,3,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/01671 -

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9413328 A	23-06-94	AU 5898794 A EP 0673261 A JP 8504350 T MX 9307952 A	04-07-94 27-09-95 14-05-96 31-08-94
WO 9500180 A	05-01-95	EP 0703793 A	03-04-96
US 4628969 A	16-12-86	AU 583967 B AU 6656286 A CA 1289737 A DE 3682260 A EP 0227401 A JP 6034827 B JP 62194866 A JP 9135900 A JP 8224303 A JP 8224302 A US 4718463 A	11-05-89 25-06-87 01-10-91 05-12-91 01-07-87 11-05-94 27-08-87 27-05-97 03-09-96 03-09-96 12-01-88
US 5207983 A	04-05-93	AT 145339 T AU 650186 B AU 3022392 A BR 9300277 A CA 2088331 A CZ 278610 B DE 69306006 D DE 69306006 T EP 0553926 A ES 2094456 T HK 67797 A HU 65109 A,B IL 104543 A JP 6181968 A MX 9300441 A NO 300956 B NZ 245779 A RU 2070056 C SK 4993 A	15-12-96 09-06-94 05-08-93 03-08-93 30-07-93 16-03-94 02-01-97 22-05-97 04-08-93 16-01-97 30-05-97 28-04-94 10-01-97 05-07-94 01-07-93 25-08-97 26-10-95 10-12-96 09-09-93
US 1424187 A	01-08-22	KEINE	